

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K13274

研究課題名（和文）知覚的意思決定に関する脳機能構造と神経投射様式の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms of perceptual decision

研究代表者

阿部 央 (Abe, Hiroshi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・研究員

研究者番号：10711161

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：小型霊長類であるマーモセットの意思決定に関する脳機能構造と神経投射様式を解明するための研究を行った。神経活動の計測には、神経活動に伴うカルシウム信号を測定するための1光子イメージングならびに2光子イメージングの手法を用いた。カルシウムセンサーを発言するウイルスを頭頂葉に注入する際、非蛍光のウイルストレーサーを同時に注入した。眼球運動を用いる実験課題を動物に訓練させ、課題遂行中の頭頂葉の神経活動を記録した。神経活動を解析した結果、背側の視覚野ならびにLIP野を同定できた。現在はまた神経活動記録を継続中であり、完了次第、脳切片を作成し、トレーサー信号を解析して神経投射様式を明らかにする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マーモセットは脳溝が少ないことから、イメージング実験に適している。イメージング実験は、局所や広域の空間構造を可視化して調べることのできる実験手法であるが、従来マカクザルを用いる研究では困難だった。そこで、マーモセットが期待されている所、マカクザルと同様な実験課題を行えるかは不明だった。本研究では、マカクザルで用いられてきた意思決定課題をマーモセットでも訓練可能なことを示し、さらに、1光子ならびに2光子イメージングを用いて、その課題遂行中の神経活動の空間構造を明らかにすることに意義がある。加えて、記録部位の神経活動と、その神経投射様式の関連を明らかにすることに意義がある。

研究成果の概要（英文）：I studied the neural mechanisms and anatomical projections related to decision-making using a small primate, Common Marmoset. one-photon imaging and two-photon imaging were performed to obtain calcium signals related to neural activity. In addition to injections of a virus encoding calcium sensor, viral tracers were injected to the parietal cortex. Animals were trained to perform several behavioral tasks using eye movements. By analyzing activity while performing the tasks, dorsal visual areas and area LIP were functionally identified. The imaging is still in progress. After its completion, anatomical projections will be studied by analyzing tracer signals in brain sections.

研究分野：認知神経科学

キーワード：意思決定 霊長類 カルシウムイメージング マーモセット 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

普段我々は、不確実性のある状況下で生活し、適切に判断して行動することは、社会的な動物であるヒトでは特に重要である。そのため神経科学・心理学・行動経済学的手法を用いて、意思決定の脳内機構に関する研究が進んできている(Abe et al., 2011)。例えば、前頭葉を損傷した患者は、不確実性があるときに、不確実性がないときや健常者とくらべて、意思決定に大きな違いが見られ、日常生活に困難をきたすことが多い(Damasio 1994)。また、fMRI を用いたヒトでの研究では、多くの脳部位が意思決定に関連した活動を示すことから、各脳部位が協調してネットワークとして機能することで意思決定がなされると考えられている(Vickery et al., 2011)。

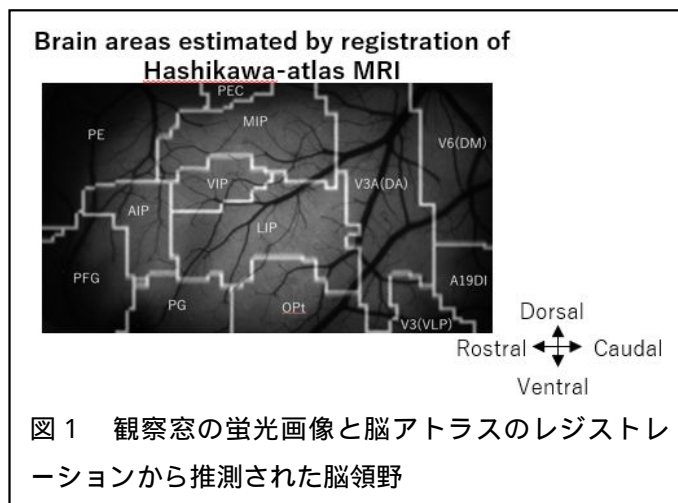
しかし fMRI は神経細胞の活動を直接測定しているわけではないので、ヒトの研究では詳細なメカニズムは不明である。その点、動物を用いる研究では詳細に調べることができ、特に、感覚刺激は神経相関を定量的に調べることで脳内の処理経路を検討しやすいなどの利点から、意思決定について主にマカクザルを対象に調べられてきた。しかし、マカクザルを用いた研究で従来用いられてきた電気生理学的な手法は、神経細胞の分布など、空間的構造を調べるのにはあまり優れていない。そこで、詳細な脳内機構を調べるには、空間分解能が高い 2 光子イメージングが有効である。しかし、2 光子イメージングは、脳溝が多いマカクザルでは適用できる箇所が限られる。その点、小型霊長類であるマーモセットは、脳溝が少なく、前頭部・側頭部・頭頂部の領野が露出しているのでイメージングに向いている。

2. 研究の目的

小型霊長類であるマーモセットの意思決定に関する脳機能構造と神経投射様式を解明するための研究を行った。具体的には、意思決定を行っているときの神経活動に機能構造が存在するかを検討する。次に、神経活動記録実験終了後のトレーサー信号の解析により、記録箇所からの神経投射の分布と神経活動との関係について調べる。特に、他の脳領野との間にトポグラフィカルな投射があるかを調べる。

3. 研究の方法

研究には成体のマーモセットを用いた。神経活動の計測には、神経活動に伴うカルシウム信号を測定するための 1 光子イメージングならびに 2 光子イメージングの手法を用いた。カルシウムセンサーを発現するウイルスを頭頂葉に注入し、同じ箇所、非蛍光のウイルストレーサーも注入した。この注入箇所の決定のために、手術の前に、in vivo の MRI の撮像と、血管造影剤を注入したときの CT 画像を取得した。その MRI データにマーモセットの脳アトラスをレジストレーションし、実験個体の脳領野を推定した。そして、その推定した脳領野と CT で得られた脳血管の走行パターンを同一空間で統合した。そのデータと、手術中に観察した脳血管の走行パターンを組みあわせて、手術中の脳の領野の位置関係を把握し、頭頂の LIP 野を含む領域の複数の箇所にウイルスを注入した。ウイルス注入 3 週間以降に、頭頂葉に 10x6mm のサイズの観察窓の設置手術を行った。MRI から推測された脳領野を図 1 に示す。



最初に固視課題の訓練を行った。次に、観察窓内の各領域の受容野の位置を調べるため、画面中央の固視点を注視中に周辺に視覚刺激を提示する 受容野マッピング実験を行い、観察窓内に含まれる脳領野を機能的に同定した。次に、眼球運動を用いる複数の実験課題の訓練を行った。

Visually-guided saccade task は、画面中央の固視点を注視している間に、周辺に視覚刺激を提示し、固視点が消えた後に、視覚刺激に眼球運動を行う課題である。Memory-guided saccade task は、固視点を注視中に、周辺に視覚刺激がごく短時間だけ提示され、その後しばらく固視点を注視を続けたあとに、記憶に基づいて周辺の視覚刺激が提示された位置に眼球運動を行う課題である。最後に、意思決定課題として、査察ゲームを用いた。これは、マカクザルを用いる先行研究で使われた課題である (Dorris and Glimcher, 2004)。各試行で、画面に 2 つの視覚刺激が提示され、動物はどちらかの視覚刺激に眼球運動をすることで選択を示す。その選択と、対戦相手のコンピュータの選択ならびに査察ゲームの利得行列に基づいて、動物の報酬が決まる。これらすべての課題で、甘い飲料を報酬として用いた。

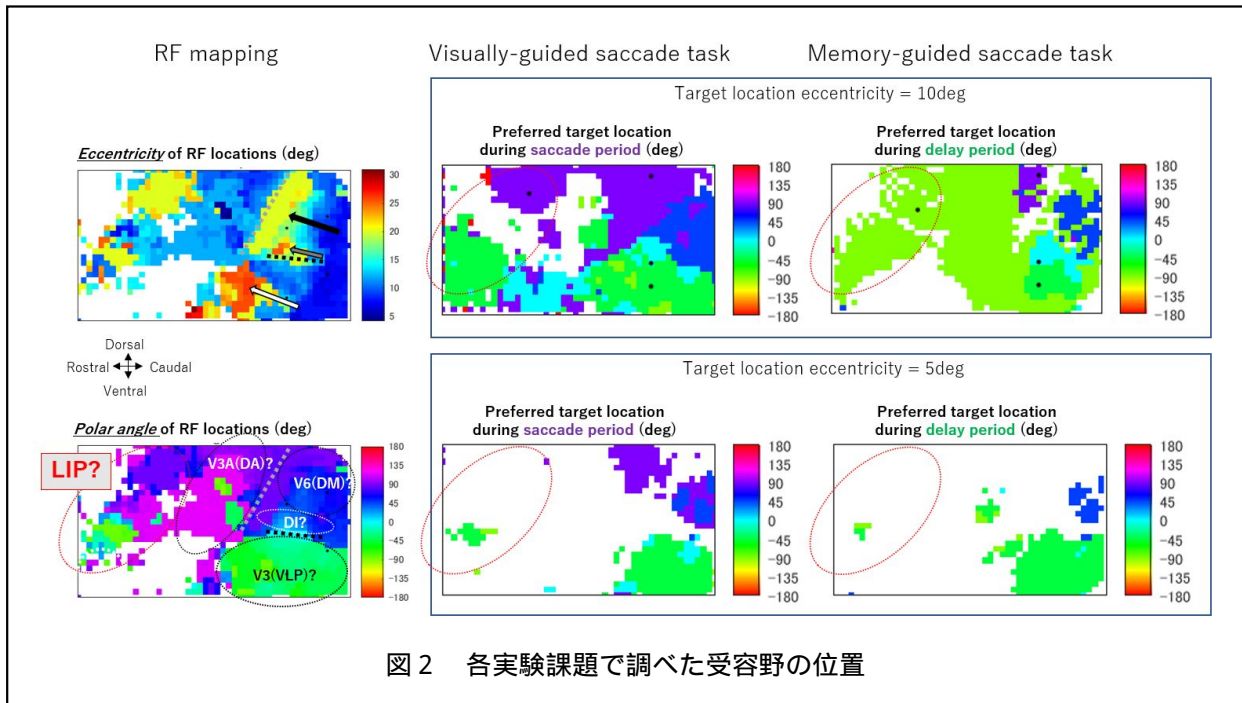
4. 研究成果

眼球運動を用いる実験課題を動物に訓練させ、課題遂行中の頭頂葉の神経活動を記録した。マーモセットの脳は脳溝が少なく、多くの領野が表面に露出しているのでイメージング実験に適しているが、その反面、ランドマークとなるものがほとんど泣く、脳領野の位置関係が分かりにくいという困難さがある。そこで、観察窓内の脳領域にどのような脳領野がどのような位置関係で含まれているかを明らかにすることが重要である。

そこで、まず、受容野の位置を調べる実験で得られた1光子イメージングを行い、その結果を図2左列に示す。上視野と下視野の境界 (Horizontal Meridian) と左視野と右視野の境界 (Vertical Meridian) の位置から、観察窓内の後方にV6(DM)と19DI、腹側にV3(VLP)、中央上部にV3A(DA)、前方にLIPが推定された。観察窓内の各領域の空間選択性は、他の実験課題 (Visually-guided task と Memory-guided task) とも一致した (図2中央と右列)。最後に、観察ゲームを遂行中の神経活動を解析し、直前の試行の報酬の量の効果を回帰分析で調べたところ、観察窓の前方の受容野が確認された領域でのみ有意だった。マカクザルで調べた研究では、LIPの神経活動は報酬の量に比例することが知られていることから、この観察窓前方の領域がLIPであることを強く示唆する。

現在は、2光子イメージングで神経細胞の活動の計測を開始したところである。この計測が終わり次第、脳切片を作成し、注入領域の神経投射を明らかにして、神経活動と神経投射の関係を調べる。さらに、追加個体での実験結果と合わせて、論文としてまとめる。

現時点での成果として、これまでマカクザルを用いて眼球運動や意思決定の脳内機構を調べる研究で使われてきた ~ の実験はマーモセットでもほぼ同様に学習できることを明らかにした。イメージング実験に適するというマーモセットの利点を鑑みると、認知神経科学研究において、マーモセットを用いることで、これまでのマカクザルで研究されてきた研究をさらに進め、意思決定の脳内機構のさらなる詳細が明らかになると思われる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Taku Hayami, Satoshi Watanabe, Kazuhisa Sakai, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori and Noritaka Ichinohe	4. 巻 12
2. 論文標題 Axonal Projections From the Middle Temporal Area in the Common Marmoset	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 89
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnana.2018.00089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Abe, Song, Ju, Ichinohe, Tang
2. 発表標題 ワーキングメモリ課題遂行中のサル前頭前野皮質の機能構造
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe, Song, Ju, Ichinohe, Tang
2. 発表標題 Cellular level functional structures in the prefrontal cortex of monkeys during working memory
3. 学会等名 Society for Neuroscience（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Taku Hayami, Satoshi Watanabe, Kazuhisa Sakai, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori and Noritaka Ichinohe
2. 発表標題 マーモセットMT野の神経線維投射マップ
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Taku Hayami, Satoshi Watanabe, Kazuhisa Sakai, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori and Noritaka Ichinohe
2. 発表標題 Axonal projections from area MT in the common marmoset
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関